ITEM 141 : CANCER THYROÏDIEN

Cancer de la thyroïde : 8500/an (1,5% des cancers), 4e chez la femme, en augmentation, prédominance féminine (75%)
- Augmentation de l'incidence **x 6** au cours des 30 dernières années au dépend des petits cancers, sans modification de la mortalité, par **sur-diagnostic** → Recommandation internationale de ne pas explorer les micronodules < 10 mm
- FdR :
  . **Irradiation cervicale externe ancienne** : cancer le plus souvent papillaire, plus agressif et invasif
  . Maladie génétique prédisposant : NEM2, PAF, NF1, maladie de Cowden, syndrome de Garner, complexe de Carney
  . **Environnement iodé** = influence le type de cancer : ↑ fréquence du type vésiculaire en cas de carence en iode
- Remarque :
  . Le tabagisme est un FDR de goitre, mais pas de cancer
  . La transformation d'un nodule bénin en malin est une éventualité extrêmement rare

Histologie

Carcinome différencié d'origine vésiculaire (90-95%)	= Aux dépens des **cellules folliculaires**, d'origine épithéliale : marqueur sérique = **thyroglobuline** - **Carcinome papillaire** (85%) : survenue possible chez le sujet jeune, à prédominance féminine, extension principalement lymphatique, de bon pronostic (95% de survie à 10 ans), aspect histologique caractéristique (anomalies nucléaires (noyau en « verre dépoli », incisions nucléaires en grain de café, empilement des noyaux, pseudo-inclusions, clarification), calcosphérite) - **Carcinome vésiculaire** ou **folliculaire** (5-10%) : survenue chez le sujet âgé, à prédominance masculine, encapsulé (de bon pronostic) ou invasif (de moins bon pronostic), extension hématogène avec métastases osseuses fréquente (50%), extension ganglionnaire moins fréquente, diagnostic de certitude uniquement histologique (invasion vasculaire et capsulaire) - **Carcinome peu différencié** (2-5%) = insulaire, oncocytaire : de pronostic défavorable
Carcinome anaplasique (1%)	= Survenant chez le sujet âgé, généralement par dédifférenciation d'un cancer papillaire négligé - De pronostic très péjoratif (15% de survie à 1 an), responsable de 75% des décès
Carcinome médullaire (5%)	= Développé aux dépends des **cellules C** : tumeur neuroendocrine - Marqueurs sériques : **calcitonine, ACE** - Pronostic selon le stade : 80% de survie à 5 ans (tous stades confondus) - Peut s'intégrer dans le cadre d'une **NEM2** par mutation du gène RET (25%) ou d'autres syndromes : **NEM2A (60%)** : CMT (100%) + Phéochromocytome (60%) + Hyperparathyroïdie (5-20%) **NEM2B (5%)** : CMT (100%) + Phéochromocytome, Marfan, Neuromes sous-muqueux, Ganglioneuromatose digestive (50%) **FMTC (Familial Medullary Thyroïd Carcinoma) (35%)** : CMT isolé (100%)
Autres (rares)	= **Lymphome, métastase thyroïdienne** (**carcinome rénal à cellules claires** surtout)

Diagnostic

C	- **Nodule thyroïdien** : d'apparition récente, évolutif, dur, irrégulier, adhérent, limites irrégulières - Signes de compression : **paralysie récurrentielle** (dysphonie), **dysphagie, dyspnée** - **ADP cervicale** - Sécrétion de calcitonine (cancer médullaire évolué) : **flush, diarrhée motrice** - Métastase : **pulmonaire, osseuse, cérébrale**…
Bio	- Marqueur en cas de cancer médullaire : **calcitonine** et **ACE** (de base et après stimulation à la pentagastrine) → **Thyroglobuline** : marqueur de suivi, inutile au diagnostic
PC	- **Echographie cervicale** = examen de référence : nodule hypoéchogène, microcalcifications, diamètre antéro-postérieur > transversal, irrégulier, lobulé ou spiculé, vascularisation intra-nodulaire, dureté à l'élastographie - **Scintigraphie thyroïdienne** (si réalisée dans l'enquête diagnostique) : nodule froid - **Cytoponction échoguidée à l'aiguille fine** ou **micro-biopsie de nodule** : diagnostic histologique

Bilan

- **Échographie de *staging* préopératoire** : extension locale, recherche d'ADP régionale
- Recherche de métastase à distance sur signe d'appel clinique uniquement
- En cas de cancer médullaire : **recherche systématique de mutation du gène RET** (NEM2) → si muté : recherche de phéochromocytome ++ (dosage des dérivés méthoxylés) et d'hyperparathyroïdie, enquête familiale

Pronostic

TNM	- T1 : < 2 cm, intra-thyroïdienne - T2 : 2 à 4 cm, intra-thyroïdienne - T3 : > 4 cm ou invasion extra-thyroïdienne minime - T4 : extension extra-thyroïdienne large : tissu sous-cutané, larynx, trachée, œsophage, nerf récurrent, envahissement pré-vertébral ou carotidien	- N1 si ADP : 1a si ADP cervicale du secteur VI, 1b si latéro-cervicale ou médiastinale - M1 si M+	< 45 ans - **I** : M0 - **II** : M+ → Jamais stade III/IV	> 45 ans - **I** : T1 - **II** : T2 - **III** : T3 ou N1a - **IV** : N1b, T4, M1
Autres	- **Âge** : facteur pronostique important dans le cancer vésiculaire - **Type histologique** : cancer anaplasique (stade 4 quel que soit l'étendue)			

TTT

Chirurgie initiale	= Traitement de 1ère intention de tout cancer de la thyroïde - **Thyroïdectomie totale** dans la plupart des cas, ou **lobectomie ± reprise chirurgicale** selon l'anapath - **Curage ganglionnaire** (central et/ou latéral) non systématique : indiqué en cas d'ADP maligne avérée, de cancer médullaire (curage bilatéral) ou de cancer de l'enfant/adolescent - Examen anatomo-pathologique : diagnostic de certitude, stadification	
	Complication	- **Hypothyroïdie** systématique après thyroïdectomie totale : hormonothérapie - **Hémorragie** : risque d'**hématome suffocant** → dégrafage immédiat - **Hypoparathyroïdie** transitoire ou définitive - **Paralysie d'un nerf récurrent** transitoire ou définitive : examen des cordes vocales si possible avant et surtout après chirurgie

<table>
<tr><td rowspan="13">TTT adjuvant en cas de cancer thyroïdien différencié d'origine vésiculaire</td><td colspan="3">→ Conservent des propriétés thyroïdiennes normales : hormono-dépendance et fixation de l'iode
- Bas risque : micro-carcinome < 1 cm, N0 et M0, histologie favorable (papillaire), unifocal, thyroïdectomie totale
- Haut risque : taille > 4 cm, N1 ou M1, type histologique défavorable, plurifocal, chirurgie incomplète</td></tr>
<tr><td rowspan="6">IRA-thérapie</td><td colspan="2">= Administration d'iode 131 radioactif dans les 2 à 4 mois après chirurgie
→ Seulement en cas de thyroïdectomie totale</td></tr>
<tr><td>Indication</td><td>- Patient à haut risque de récidive
→ Aucune efficacité prouvée chez les patients à bas risque</td></tr>
<tr><td>CI</td><td>- Grossesse/allaitement : contraception pendant 6 à 12 mois suivant l'administration</td></tr>
<tr><td>Modalités</td><td>- Stimulation préalable par sevrage en hormone thyroïdienne (L-T4) pendant 4 semaines ou injection IM de TSH recombinante
- Eviter toute saturation iodée : amiodarone, PCI, bétadine…
- Hospitalisation en chambre radio-protégée pendant 2 à 5 jours (obligatoire si activité administrée > 20 mCi = 740 MBq)
- Administration de 30 à 100 mCi (1000 à 3700 MBq) d'iode 131</td></tr>
<tr><td>Radio-protection</td><td>= Eviter les contacts prolongés avec les femmes enceintes et enfants < 15 ans pendant quelques jours, renforcer les règles d'hygiène habituelle</td></tr>
<tr><td>Effets 2^{ndr}</td><td>- Précoce : nausées, œdèmes
- Tardifs : agueusie, sialadénite
→ En cas de masse de tissu thyroïdien résiduel importante : corticothérapie en prévention de l'inflammatoire produit par l'iode</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td>- Scintigraphie corporelle totale post-thérapeutique systématique 2 à 8 jours après : visualisation d'éventuels foyers tumoraux (reliquat cervical ± MT extra-cervicales)
- Dosage de thyroglobuline</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Hormono-thérapie</td><td colspan="2">= Administration de L-T4 à dose freinatrice : ¥. la stimulation des cellules par la TSH</td></tr>
<tr><td>Indication</td><td>- Patient à haut risque de récidive
- Cancer non guéri après traitement initial</td></tr>
<tr><td>Suivi</td><td>- TSH :
. Dosée 6 semaines à 2 mois après : adaptation du traitement, objectif 0,5-2
. Surveillance 1 ou 2 fois/an</td></tr>
<tr><td>Effets 2^{ndr}</td><td>- Conséquences cardiaques et osseuses : suivi ECG, ostéodensitométrie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Surveillance</td><td colspan="2">→ Récidive dans 80% des cas dans les 5 ans
- Echographie cervicale : recherche de récidive locale et d'ADP cervicale suspect
- Dosage de la thyroglobuline :
. Doit être indétectable après thyroïdectomie + IRA-thérapie
. Lors du suivi : mesurée sous stimulation par TSH recombinante
- Dosage des Ac anti-thyroglobuline systématiquement associé (faux négatif en cas de positivité)
- Scintigraphie toto-corporelle à l'iode 131 : en cas de patient à haut risque ou Ac anti-thyroglobuline +</td></tr>
<tr><td>Rythme</td><td>= Après thyroïdectomie et IRA-thérapie, sans fixation extra-cervicale : suivi à 6-12 mois
- Echographie normale, Tg indétectable = considéré comme guéri (rechute très rare : 1% à 10 ans) : arrêt du traitement freinateur par L-T4, suivi clinico-biologique annuel (TSH, thyroglobuline sous traitement par L-T4)
- ADP suspecte persistante à l'échographie : cytoponction avec dosage de thyroglobuline dans le produit de ponction
- Thyroglobuline dosable ou élévation lors du suivi : TDM cervico-thoracique, IRM osseuse, voire PET-scan</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Traitement des récidives</td><td>Récidive cervicale</td><td>= 10 à 20% des cas : dont 80% au niveau d'une ADP cervicale
- Chirurgie locale ± IRA-thérapie si fixation</td></tr>
<tr><td>MT à distance</td><td>= < 10% des cas : principalement pulmonaire ou osseuse
- MT fixant l'iode : IRA-thérapie itérative ➔ guérison dans 1/3 des cas
- MT ne fixant pas l'iode = cancer réfractaire : traitement local si MT unique ou menaçante (chirurgie, radiofréquence, cimentoplastie, radiothérapie externe), traitement systémique par hormonothérapie freinatrice, chimiothérapie (peu efficace), thérapie ciblée</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">TTT des autres types histologiques</td><td>Cancer anaplasique</td><td colspan="2">= Tuméfaction cervicale rapidement progressive, dure, adhérente, chez un sujet âgé, métastatique au diagnostic dans la majorité des cas
- Chirurgie d'exérèse : confirmation diagnostique et limite le risque compressif local
- IRA-thérapie : aucune efficacité
- Traitement systématique par radiochimiothérapie ou immunothérapie dans le cadre de protocoles de recherche</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Cancer médullaire</td><td colspan="2">- Dosage de calcitonine systématique en pré-opératoire
- Chirurgie d'exérèse avec curage (± extensif si ADP) → conditionne le pronostic : rémission obtenue seulement dans les formes sans atteinte ganglionnaire
- Non sensible à l'IRA-thérapie et à l'hormonothérapie freinatrice (L-T4 seulement à dose substitutive)
- Surveillance : calcitonine, ACE</td></tr>
<tr><td>Rémission</td><td>= Calcitonine indosable à 3 mois après chirurgie : suivi par dosage de calcitonine 1/an</td></tr>
<tr><td>Maladie persistante</td><td>= Calcitonine détectable à 3 mois : recherche de métastase, le plus souvent hépatique, pulmonaire et osseuse
- Bilan de localisation si calcitonine > 150 µg/l (négatif si valeur plus basse) : TDM ou IRMhépatique, TDM thoracique, IRM osseuse (PET-scan moins performant)
→ Si calcitonine > 500 µg/l : forme métastatique suspectée
- Pronostic variable selon le temps de doublement de la calcitonine : très bon si > 2 ans (≈ population générale), très mauvais si < 6 mois</td></tr>
<tr><td>Forme métastatique</td><td>- Traitement local : chimio-embolisation hépatique, radiofréquence, radiothérapie
- Chimiothérapie systémique rarement efficace
- Thérapie ciblée</td></tr>
</table>